

Kedilerde feline coronavirus (FCoV) enfeksiyonunun kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisinin araştırılması

Hasan Barış Cengiz¹, Halil İbrahim Gökce²

¹Yaşam Veteriner Kliniği, Antalya, TÜRKİYE

²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, TÜRKİYE

Anahtar Kelimeler:

biyokimya
feline infeksiyöz peritonitis (FIP)
kedi

Key Words:

biochemistry
cat
feline infectious peritonitis (FIP).

Geliş Tarihi : 13.07.2021
Kabul Tarihi : 23.11.2021
Yayın Tarihi : 31.12.2021
Makale Kodu : 970374

Sorumlu Yazar:

Hİ GÖKCE
(higokce@mehmetakif.edu.tr)

ORCID

HB. CENGİZ: 0000-0003-2128-6688
Hİ. GÖKCE : 0000-0002-4458-0671

Bu araştırma MAKÜ Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0540-YL-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZ

Çalışmada feline coronavirus (FCoV) ile enfekte kedilerde enfeksiyonun kan kalsiyum seviyesi ve Ca metabolizmasını düzenleyen parametreler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada FIP pozitif, feline immunodeficiency virüs (FIV) ve feline leucoma virüs (FeLV) negatif kuru (n=10) ve yaş form (n=10) kriterlerini taşıyan 20 adet FİP'li kedi kullanılmıştır. Ayrıca 10 adet FİP, FIV, FeLV negatif sağlıklı kedi çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Tüm kedilerin serum örnekleri toplanarak bu örneklerde kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak paratiroid hormon (PTH), paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP), kalsitonin ve vitamin D3 (Vit D3) düzeyleri belirlendi. Ayrıca tüm serum örneklerinde otomatik biyokimya cihazı kullanılarak kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve Fosfor (P) ölçümleri yapıldı. Yapılan analizler sonucunda FİP'li kedilerin PTH (p<0,01), PTHrP (p<0,001) ve P (p<0,01) düzeyleri kontrol grubu kedilerin değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi. Bununla birlikte FİP'li kedilerin kalsitonin ve vitamin D3, Ca seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir farkın olmadığı anlaşıldı.

Investigation of the effects of feline coronavirus (FCoV) infection on calcium metabolism in cats

ABSTRACT

The aims of the study were to determine the effects of feline coronavirus (FCoV) infection on blood Ca levels and Ca metabolism regulatory parameters in cats. In the study, twenty cats with clinical symptoms of feline infectious peritonitis (FIP) and positive to FCoV were used. They were negative to feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leucoma virus (FeLV). These cats were divided into two groups equally as dry (n=10) and wet form (n=10) of FIP. Ten cats clinically healthy and negative for all test were also used as control group. Serum samples were collected from all the cats and they were used to analyse parathyroid hormone (PTH), parathyroid hormone-related protein (PTHrP), calcitonin and vitamin D3 (Vit D3), using feline specific ELISA test kits. Furthermore, Calcium (Ca), magnesium, (Mg) and phosphorus (P) levels were also measured in these serum samples. In the study, PTH (p<0,01), PTHrP (p<0,001) and P (p<0,01) levels were significantly higher in cats with FIP than those of control group. Additionally, calcitonin, vitamin D3 and Ca levels were found to be high in cats with FIP compared to those of control cats, but there were no statistically significance between these groups.

GİRİŞ

Coronavirus, hayvanlarda ve insanlarda hafiften şiddetli hastalık tablosuna kadar değişen çok sayıda solunum, gastro-intestinal ve çeşitli sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır (1-8). Virüsün mutasyon yeteneği oldukça yüksek olup zaman zaman mutasyona uğrayarak son derece bulaşıcı ve öldürücü enfeksiyonlara neden olur (9). Hayvanlar taşıyıcı olabilmekte ve hem diğer hayvanlara hem de mutasyona uğrayan Coronavirusleri MERS (Middle East Respiratory Syndrome), SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ve coronavirus disease-19 (Covid-19)'da olduğu gibi insanlara bulaştırabilmektedir (1,5,9). 2003 yılında uzak doğuda ortaya çıkan önemli bir zoonoz olan SARS (10) ve 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkan MERS (11) enfeksiyonları çok sayıda insanı etkilemiştir. Daha sonra 2019 yılı aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde görülen ciddi akut solunum sendromu coronavirus-2 (Covid-19) ise milyonlarca insanı etkilemiş ve ölümüne yol açmıştır (12,9).

Günümüzde Coronavirüslerin mutasyonu sonucu oluşan Covid-19'un pangolin veya yarasalarca insanlara bulaştırıldığından şüphe edilmekte olup hala tüm dünyada pandemi şeklinde devam etmektedir.

Coronavirüsler kedilerde ise solunum ve sindirim sistemini etkileyen hastalıklara neden olmaktadır. Kedilerde feline enteric coronavirus (FECoV) genellikle hafif gastroenteritise neden olurken, FECoV'un mutasyonu sonucu oluştuğu düşünülen feline infeksiyöz peritonitis virüsü (FİPV) ise oldukça bulaşıcı ve tedavisi olmayan feline infeksiyöz peritonitis'e (FİP) neden olmaktadır (1,8,13,14). FİPV tarafından oluşturulan FİP enfeksiyonları immun sistemi zayıf çok yaşlı veya genç kedilerde daha sık enfeksiyona neden olmakta olup bu hayvanlarda yaş veya kuru form şeklinde bir hastalık tablosu gelişmektedir. Kedilerde yaş formda karın veya göğüs boşluğunda sıvı birikimi ile karakterize pleuritis ve peritonitise neden olmaktadır. Kuru formda ise kedilerde çok sayıda organda granülatöz

veya piyogranülatöz oluşumlar görülmektedir (1,8,14,15).

Kalsiyum (Ca) plazmada proteine bağlı, iyonize (serbest) ve organik asitlere bağlı olarak bulunur. Kalsiyumun yaklaşık %99'u kemiklerde bulunur ve ihtiyaç halinde plazmaya serbest bırakılır. Kalsiyumun kanda denge halinde tutulması bağırsaklar, böbrekler ve kemikler tarafından sağlanır ve bu dengeyi paratiroid hormonu (PTH), 1,25 dihidroksivitamin D3 (Vitamin D3) ve kalsitonin hormonları düzenler (16). Hayvanlarda kan Ca seviyeleri birçok faktörden etkilenmekte olup hastalık durumlarında kanda artış veya azalışlar olur. Kedilerde hiperkalsemi nadir olarak görülmesine rağmen klinik açıdan önemli bir elektrolit bozukluğudur (17,18,19). Hayvanlarda hiperkalsemi normalde primer hiperparatiroidizm (PHPT) veya malignitenin neden olduğu yaygın bir hastalıktır. Vitamin D intoksikasyonlarında, sistemik mikoz gibi granülatöz hastalıklarda, akut veya kronik böbrek yetmezliğinde, osteomyelitte, hiperalbuminemide, hipoadrenokortikozimde ve tümörle ilişkili durumlarda şekillenmektedir (17,20). Savary ve ark.'nın kedilerde 2000 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada, hiperkalseminin en önemli nedenleri arasında ürolitiazis, renal ve tümöral hastalıkların olduğu belirlenmiştir (18). Hiperkalsemi kedilerde birçok hastalık durumunda ortaya çıkmakla birlikte özellikle tümörlü kedilerin 1/3'ünde tespit edilmiş ve diagnostik öneminin olabileceği vurgulanmıştır (17). Hipokalseminin temel nedenleri arasında ise PTH eksikliği (kalıtsal veya edinilmiş hipoparatiroidizm), D vitamini eksikliği (Diyet yetersizliği veya malabsorpsiyon, yetersiz güneş ışığı ve yetersiz metabolizma, karaciğer ve böbrek hastalığı), artmış kalsiyum kompleksi (akut pankreatit, tümör lizis sendromu) yer almaktadır (16,21).

Paratiroid hormon(PTH), kan kalsiyum(Ca) ve fosfat(PO_4^{-3}) düzeyini kontrol altında tutan bir hormon olup paratiroid bezinden salgılanır. Bu hormonun genel eylemi, plazma kalsiyum düzeylerini arttırmak ve fosfat düzeylerini düşürmektir. Kanda Ca düzeyi düştüğünde paratiroid bezi tarafından salgılanır, kemiklerden kana Ca verilmesini, D3 vitamini aracılığı ile bağırsaklarda Ca emilimini artırır ve böbreklerden Ca geri emilimini uyarır. PTH böbreklerde 1,25 dihidroksi D vitamini üretimini artırırken böbreklerden fosfat'ın geri emilimini azaltır (22). Kronik Mg eksikliği PTH salgılanmasını baskılar. Düşük kalsitriol seviyesi PTH sentezini engeller. Yapılan bir çalışmada kan kalsiyum seviyesi yüksek olan sarkoidozlu bazı hastalarda parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) tespit edilmiş olup bu protein kan PTH seviyesinden bağımsız olarak ve PTH gibi uyarım sağlayarak kan Ca seviyesini yükselttiği ileri sürülmüştür (23).

PTHrP'nin ekspresyonu, ilgili dokudan bağımsız olarak infeksiyöz granülatöz immün yanıtın bir parçası olduğu varsayılmaktadır. Granülatöz enfeksiyonlarda yüksek miktarda PTHrP üretiminin hiperkalsemiye neden olduğu ifade edilmektedir (23,24). PTHrP, hemen hemen tüm dokular tarafından düşük konsantrasyonlarda üretilmekte olup bunun fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. PTHrP üretimi en sık meme, akciğer (skuamoz), baş ve boyun (skuamoz), böbrek, mesane, serviks, rahim ve yumurtalık karsinomlarında görülmektedir. Tümör dokularında ektopik 1-alfa hidroksilaz aktivitesi PTH hareketini taklit eden humoral faktörlerin salgılanması,

genellikle paratiroid hormonu ile ilişkili peptid'in (PTHrP) primer tümör tarafından salgılanmasıyla ilişkilendirilmektedir (23,24). PTHrP kanser durumunda kan Ca seviyesini yükselterek hiperkalsemiye neden olmaktadır (25).

D vitamini bağırsaklardan Ca emilimini, böbreklerden Ca geri emilimini ve PTH'nin kemiklerden Ca mobilizasyonunu artırması ile birlikte kan Ca seviyesinin dengede tutulmasına katkıda bulunur (26,27). Yapılan çalışmalarda D vitamini 1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25 (OH) 2D) aktif metabolitinin aşırı üretilmesi sarkoidoz ve diğer granülatöz hastalıklarda tanımlanmıştır. 1,25 (OH) 2D'nin dolaşımdaki yüksek konsantrasyonları muhtemelen artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı artmış bağırsak emilimine neden olarak ve hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüriye neden olmaktadır. 1,25 (OH) 2D'nin bu anormal üretimi, sarkoidozda olağanüstü olmayan, ancak tüberkülozda nadiren görülen granülatöz süreçlerin genel bir fenomeni gibi gözükmektedir. Bununla birlikte, bu anormallikler granülatöz süreçlerde patognomonik olarak kabul edilmemektedir, çünkü lenfoma gibi diğer hastalıklarda da tarif edilmiştir (26,27). Langerhans hücreli granülatöz hiperkalsemi ile ilişkili olarak 1,25-dihidroksi vitamin D artışı görülmüştür (28).

Kalsitonin hormonu kanda Ca seviyesi yükseldiğinde tiroid bezinden salgılanır. Temel fonksiyonu ise kemiklere Ca ve fosfatın bağlanmasını artırarak kan Ca seviyesini düşürmek ve ayrıca kemiklerin yıkımını engelleyerek kana Ca ve fosfatın salınımını azaltmaktır. Gastrointestinal sistemde Ca emilimi ile ilgili etkisi yoktur. Böbreklerde Ca ve fosfatın tubuler geri emilimini azaltarak klirensi artırıcı etki gösterir (29).

Yapılan bu çalışmada, FİP'li kedilerde granülatöz lezyonların Ca metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvanlar

Yapılan çalışmada, kedi sahipleri tarafından solunum problemi, nörolojik belirtiler, ishal, kilo kaybı, halsizlik, göğüs ve karın boşluğunda efüzyon oluşumu gibi şikâyetlerle Antalya'da yer alan Yaşam Veteriner Kliniği'ne getirilen kediler kullanılmıştır. Kediler kliniğe getirildiğinde rutin klinik muayeneleri yapılmış, kalp frekansı, solunum sayısı, rektal ısı, solunum tipi, akciğer oskültasyon bulguları, sinirsel bulgular ve karın veya göğüs boşluğunda sıvı birikimi varlığı kayıt altına alınmıştır. Peritoneal sıvının karakteri rivalta deneyi uygulanarak belirlenmiştir.

Bu kedilere FCoV antijen ve atikor testleri (Bionote, Kore), feline leukemia virus (FeLV) ve feline immunodeficiency virus (FIV) antikor testleri (Bionote, Kore) önerilen prosedürlerine uygun olarak uygulandı. Çalışmada sadece belirtilen klinik belirtileri gösteren ve FCoV antijen veya antikor pozitif, farklı ırk, yaş ve cinsiyette 20 kedi kullanılmıştır. Bunlara ek olarak uygulanan tüm testlerde negatif olan ve klinik olarak sağlıklı 10 kedi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada ayrıca ölen kedilere nekropsi uygulanarak makroskopik bulguları belirlenmiştir. Nekropsi sonucunda karın veya göğüs boşluğunda proteinden zengin altın sarısı sıvı

bulunan ve Rivalta testi pozitif kediler yaş form FİP'li (n=5) ve nörolojik belirti gösteren, FCoV testi sonucu pozitif olan ve makroskopik pyogranülatöz oluşumlar görülenlerin ise (n=10) ise kuru form FİP'li olduğu kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak yaşamaya devam eden (n=5), solunum güçlüğü, göğüs veya karın boşluğunda sıvı birikimi olan ve rivalta testi pozitif olan kediler de yaş form FİP olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Kuru form ile yaş form arasında analiz edilen parametrelerde olası farklılıkları ortaya çıkarabilmek için KF (n=10) ve YF (n=10) FİP'li kedilerden iki grup oluşturulmuştur.

Laboratuvar Analizleri

Biyokimyasal Analizler

Tüm kedilerden antikoagülsüz kan örnekleri 4°C'de 5000 rpm'de 20 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri çiftli örnekler halinde kullanılmaya kadar -80 °C'de bekletildi. Daha sonra toplanan serum örneklerinde bulunan PTH (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN), PTHrP (SunRed, Shanghai, ÇİN), kalsitonin (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) ve Vit D3 (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, ÇİN) düzeyleri kedi spesifik ELISA test kitleri kullanılarak üretici firmanın önerdiği prosedürlere uygun olarak belirlendi.

Örneklerin optikal dansiteleri (OD) ELISA okuyucusunda (MR-96A, Minray, ÇİN) 450 nm dalga boyunda okundu. Standart solüsyonlar 2 kat sulandırılarak olacak şekilde 1/128 katsayısına kadar sulandırıldı ve elde edilen OD değerleri ile Excel programında standart curve grafiği çizildi. Bu grafikte curve fit doğrusu çizilip y eksenini için formül oluşturuldu. Her bir parametre için ayrı ayrı elde edilen bu formüller test edilen serumlardaki PTH, PTHrP, kalsitonin ve Vit D3 değerlerinin hesaplanmasında kullanıldı. Ayrıca toplanan serum örneklerinde kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve fosfor (P) ölçümleri otomatik biyokimya cihazı ile ölçüldü (Abbott Architect Ci8200 Biyokimya cihazı, ABD).

İstatistiksel Analizler

Çalışmada FİP'li kedilere ait veriler ile sağlıklı kedilere ait veriler arasındaki istatistiksel farklılıklar bağımsız t testi ile analiz edildi. Ayrıca yaş form FİP'li kedilerin parametreleri ile kuru form FİP'li ve kontrol grubundaki kedilerin parametreleri arasındaki farklılıklar One Way Anova (posthoc Duncan) ile analiz edildi. Yapılan analizlerde p<0,05 olması, karşılaştırılan gruplar arasında istatistik olarak önemli farklılıkların bulunduğunu göstermektedir. Çalışmada analizler için SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.

Bu çalışmada FİP'li kedilerdeki artış veya azalıştaki sayısal değişimleri saptamak için, enfekte kedilerin her verisi için ortalama değerine, kontrol grubundaki kedilerin ilgili analizlerinden elde edilen ortalamaların 2 standart sapması eklenerek FİP'li kediler için kesim noktası (cut-off) belirlendi. Belirlenen kesim noktaları altında veya üzerinde olan kedilerin verileri incelenen o veri için düşük veya yüksek olarak kabul edildi (30-31).

BULGULAR

Biyokimyasal bulgular

Yapılan çalışmada FİP'li kedilerin PTH (p<0,01), PTHrP (p<0,001) ve P (p<0,001) seviyeleri sağlıklı hayvanların verilerine göre önemli düzeyde yükselmiş olduğu belirlendi. Kesim noktaları dikkate alındığında FİP'li kedilerin %25'inde PTHrP düzeylerinde artışlar belirlenmiştir. PTH, kalsitonin ve D3 vitaminiindeki artışları ise sadece birer kedide belirlenmiştir. Bununla birlikte FİP'li kedilerin kalsitonin ve vitamin D3, Ca seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark belirlenmemiştir (Tablo 1.). Yaş ve kuru formda yer alan FİP'li kedilerden elde edilen verilerde ise bu iki grup arasında herhangi bir istatistiksel fark belirlenmemiştir (Tablo 2.).

TARTIŞMA

Bu Feline İnfeksiyöz Peritonitis, kedilerde her yaşta görülen ve koronavirüslerin oluşturduğu bir enfeksiyon olup genellikle genç veya yaşlı ve immün sistemi baskılanmış kedilerde daha yaygın görülmektedir (1,8). Aslında virüs, sağlıklı ve enfekte iyileşmiş kedilerin büyük bir bölümünde mevcut olup, bu kediler koronavirüs için enfeksiyon kaynağı olma rolü üstlenmektedir (1,8). Koronavirüslerin mutasyona uğraması ile hafif, kendiliğinden iyileşen FECoV enfeksiyonu kedilerde son derece bulaşıcı ve öldürücü FİP enfeksiyonuna dönüşebilmektedir (1,8,13). Bununla birlikte FECoV ile FİP'nun ayırımının yapılmasındaki güçlük nedeniyle FİP'in teşhisi son derece güçtür. Ayrıca FİP enfeksiyonu, tedavisinin çok güç olması ve aşılama-yaların yeterince koruma sağlayamaması nedeniyle kediler için hala önemli bir ölüm nedeni ve çözülmesi gereken bir problemdir (1,13,14). Dolayısıyla FİP ile ilgili olarak teşhis, tedavi ve patogeneze yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FİP enfeksiyonu pleuritis veya peritonitisin geliştiği yaş/ıslak form veya granülatöz/piyogranülatöz lezyonların geliştiği kuru form olarak meydana gelmektedir. (1,8).

Birçok hastalık durumunda kalsiyum (Ca) metabolizmasının etkilendiği ve hastalıklara bağlı olarak kan Ca düzeylerinin arttığı veya düştüğü belirlenmiştir. Hiperkalseminin en yaygın nedenleri hiperparatiroidizm ve malignitedir ki bu iki durumun olguların yaklaşık %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (32). Yapılan çalışmalarda özellikle tümöral veya granülatöz oluşumlarda, kanser olgularında kan Ca seviyesinin önemli düzeyde arttığı ve bu artışın diagnostik önemini olduğu vurgulanmaktadır (23,24,27,33,34). Bilindiği gibi FİP'in kuru formu karaciğer, böbrek ve diğer birçok organda granülatöz veya pyogranülatöz lezyonlara neden olmakta (1,8) ve bu lezyonların kan Ca seviyesini etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir. Yapılan bu çalışmada ise FİP'li kedilerin Ca seviyesi yüksek olmakla birlikte bu artış kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni ise muhtemelen hastalık süreç ve şiddetine bağlı olarak bazı hayvanlarda artış belirlenirken bazı hayvanlarda ise Ca değerlerinin normal sınırlarda saptanmış olmasıdır. Ayrıca kuru formda granülatöz veya pyogranülatöz lezyonların görüldüğü FİP olgularında Ca artışının olup olmadığı araştırılmış ve yaş formdaki kediler ile kuru formdaki kedilerin Ca seviyeleri arasında istatistiksel

Tablo 1. FİP pozitif ve sağlıklı kedilerin kalsiyum metabolizması bulguları (Ortalama \pm standard sapma).
Table 1. Findings of calcium metabolism in control and FIP positive cats.

Parametre	Kontrol (n=10)	FİP (n=20)	En düşük-En yüksek	p değeri
PTH (ng/L)	21.35 \pm 5.77	27.10 \pm 5.39	14.27-32.84	0.01
PTHrP (pg/ml)	110.53 \pm 32.31	159.89 \pm 33.35	110.49-203.29	0.001
Kalsitonin(ng/L)	179.47 \pm 46.58	203.32 \pm 34.26	142.63-297.29	0.173
Vit. D3 (ng/L)	36.32 \pm 15.57	47.84 \pm 13.06	27.27-72.53	0.062
Ca (mg/dl)	9.60 \pm 0.45	9.94 \pm 0.98	9.1-12.1	0.199
Mg (mg/dl)	2.38 \pm 0.17	2.25 \pm 0.24	1.83-2.78	0.121
P (mg/dl)	4.53 \pm 0.54	5.28 \pm 0.78	3.9-6.9	0.001

PTH: Paratriod hormon, PTHrP: Paratriod hormon benzeri protein, Vit D3: 1.25-dihidroksi vitamin D3, Ca: kalsiyum, Mg: magnezyum, P: fosfor.

Tablo 2. Sağlıklı, yaş ve kuru form FİP'li kedilerin kalsiyum metabolizması bulguları.
Table 2. Findings of calcium metabolism in control and FIP positive cats.

Parametre	Kontrol (n=10)	Kuru Form (n=10)	Yaş form (n=10)
PTH (ng/L)	21.35 \pm 5.77 ^a	26.86 \pm 4.24 ^b	27.34 \pm 6.58 ^b
PTHrP (pg/ml)	110.53 \pm 32.31 ^a	163.1 \pm 19.06 ^b	156.68 \pm 27.27 ^b
Kalsitonin (ng/L)	179.47 \pm 46.58 ^a	210.95 \pm 37.42 ^a	195.68 \pm 30.80 ^a
D3 (ng/L)	36.32 \pm 15.57 ^a	49.90 \pm 10.44 ^b	45.79 \pm 15.54 ^{ab}
Ca (mg/dl)	9.60 \pm 0.45 ^a	10.24 \pm 1.12 ^a	9.59 \pm 0.76 ^a
Mg (mg/dl)	2.38 \pm 0.17 ^a	2.26 \pm 0.32 ^a	2.25 \pm 0.18 ^a
P (mg/dl)	4.53 \pm 0.54 ^a	5.13 \pm 0.50 ^{ab}	5.44 \pm 1.00 ^b

PTH: Paratiroid hormon, PTHrP: Paratiroid hormon benzeri protein, Vit D3: 1.25-dihidroksi vitamin D3, Ca: kalsiyum, Mg: magnezyum, P: fosfor.

Gruplar arasındaki istatistiksel anlam derecesi harflerle belirtilmiştir. Aynı satırda farklı harf bulunması gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğunu ($p < 0,05$) göstermektedir.

olarak bir fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda granüloamatöz enfeksiyonlarda yüksek miktarda PTHrP üretiminin hiperkalsemiye neden olduğu ifade edilmektedir (23,24). Yapılan bir çalışmada ise kan kalsiyum seviyesi yüksek olan sarkoidozlu bazı hastalarda PTHrP tespit edilmiş olup bu proteinin kan PTH seviyesinden bağımsız olarak ve PTH gibi uyarım sağlayarak kan Ca seviyesini yükselttiği ileri sürülmüştür (23). Yaptığımız bu çalışmada ise FİP'li kedilerin PTH ($p < 0,01$) ve PTHrP seviyelerinin sağlıklı kedilerin verilerine göre önemli düzeyde artmış olduğu belirlendi. FİP'li kedilerde PTH ve PTHrP ($p < 0,01$) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu artışların FİP'li kedilerin Ca seviyelerinde istatistiksel düzeyde artışlara neden olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte FİP'li kedilerin tamamında PTH ve PTHrP düzeylerinde artışlar saptanamamış olup bunda enfeksiyonun şiddeti ve sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda D vitamini 1,25-dihidroksivitamin D'nin aktif metabolitinin aşırı üretilmesi sarkoidoz ve diğer granüloamatöz hastalıklarda tanımlanmıştır. Kalsitonin hormonu kanda Ca seviyesi yükseldiğinde tiroid bezinden salgılanır (29). Yapılan mevcut çalışmada FİP'li kedilerin kalsitonin ve D3 vitamini düzeyleri kontrol grubunda yer alan sağlıklı kedilerin değerlerine yakın bulunmuş ve istatistiksel bir farklılık be-

lirlenememiştir. Bu sonuçlar aynı zamanda FİP'li kedilerde Ca seviyesinin önemli düzeyde değişmediğini de desteklemektedir.

Kemik kanseri, osteoporozis, böbrek hastalıkları, tiroid hastalıkları ve P'un diyetle aşırı alınması sonucunda hiperfosfotemi şekillenebileceği ifade edilmektedir (35). Fosfor seviyesi PTH ve D vitamini tarafından kontrol edilir ve kandaki seviyesi diyetle alınan, bağırsaklardan emilen ve böbreklerden atılan miktarına bağlı olarak değişir. Kronik böbrek yetmezliklerinde kandaki fosfor seviyesi yükselir (35). FİP'li kedilerde yapılan çalışmalarda böbreklerde glomerular filtrasyonun bozulduğu rapor edilmiştir (1,8). Ayrıca bu parametrelerde hayvanların bir kısmında yükseliş olması FİP'li kedilerde ortalamayı düşürmekte ve istatistiksel olarak farklılığın oluşmamasına neden olmaktadır. Dolayısı ile FİP'li kedilerdeki P düzeyindeki artış daha önceki çalışmalarda rapor edilmiş olan glomerular filtrasyonun bozulmasından kaynaklanmış olabilir (1,8).

SONUÇ

Sonuç olarak, Sonuç olarak; FİP'li kedilerde PTH, PTHrP ve P düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken Ca, Mg, kalsitonin ve D3 vitamini düzeyleri ise kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Bu parametreler dikkate alındığında yaş form ile kuru form FİP'li kediler arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Dolayısı FİP'li kedilerde kan Ca seviyesi

granümatöz oluşumlardan etkilenmediğini ifade edebiliriz. FİP'li kedilerde, PTH ve PTHrP düzeyindeki artışa rağmen kan Ca seviyesi önemli düzeyde artmamış olup Ca'un diagnostik amaçlı kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, Ca seviyeleri ve Ca metabolizması ile ilgili çalışmaların daha çok sayıda FİP'li kedide yapılarak elde edilen sonuçların desteklenmesi yararlı olacaktır.

BEYANNAMELER

Etik Onayı

Yapılan bu çalışma MAKÜ, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni alınarak ve hayvan sahiplerine onam formu imzalatılarak gerçekleştirilmiştir (Etik Kurul no: 2018/393).

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar makalenin her aşamasına katkıda bulunmuştur.

Veri kullanılabilirliği

Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Teşekkür

Gerçekleştirilen bu araştırma MAKÜ Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0540-YL-18 proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1- Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T et al. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2009;11(7):594-604.

2- Al Muhairi S, Al Hosani F, Eltahir YM, Al Mulla M, Yusof MF, Serhan WS et al. Epidemiological investigation of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camel farms linked with human infection in Abu Dhabi Emirate, United Arab Emirates. *Virus Genes* 2016;52: 848–854.

3- Decaro N, Buonavoglia C. Canine Coronavirus: Not Only an Enteric Pathogen *Vet Clin Small Anim* 2011;41:1121–1132.

4- Dhama K, Pawaiya KRVS, Chakraborty S, Tiwari R, Saminathan M, Verma AK. Coronavirus Infection in Equines: A Review *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2014;9(3):164-176.

5- Fehr AR, Perlman S. Coronavirusviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.*2015;1282:1–23.

6- Licitra BN, Duhamel GE, Whittaker GR. Canine Enteric Coronavirusviruses: Emerging Viral Pathogens with Distinct Recombinant Spike Proteins. *VirusViruses*, 2014;6:3363-3376.

7- Oma VS, Trávén M, Alenius S, Myrnel M, Stokstad M. Bovine coronavirus in naturally and experimentally exposed calves; viral shedding and the potential for transmission. *Virology*. 2016;13:100.

8- Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis:

virology and immunopathogenesis. *Vet J.* 2014a;201(2):123-32.

9- Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 07, 2020.

10- Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101(12):4240-5.

11- Lim YX, Ng Ling Y, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases*, 2016; 4(26):1-28.

12- Ren YR, Golding A, Sorbello A, Ji P, Chen J, Saluja B et al. A Comprehensive Updated Review on SARS-CoV-2 and COVID-19. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2020;60(8):954-975.

13- Li C, Liu Q, Kong F, Guo D, Zhai J, Su M, Sun D (2018) Circulation and genetic diversity of Feline coronavirus type I and II from clinically healthy and FİP-suspected cats in China. *Transbound Emerg Dis* 2019;66(2):763-775.

14- Pedersen NC (2014b): An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *Vet J.* 2014;201(2):133-41.

15- Cengiz HB, Gökce Hİ. Feline infeksiyöz peritonitisi kedilerde bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *MAE Vet Fak Derg*, 2019;4(2):51-56.

16- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;1:S23-30.

17- Finora K. Common paraneoplastic syndromes. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 2003; 18 (2):123-126.

18- Savary KC, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Int Med* 2000;14:184-189.

19- Vasilopoulos RJ, Mackin A. Humoral hypercalcemia of malignancy: diagnosis and treatment. *Compendium*, 2003;25(2):129-136.

20- Schenck PA, Chew DJ. Hypercalcemia: A quick reference. *Vet Clin Small Anim Prac* 2008;38:449-453.

21- Drücke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the «cons».2017;20(4):329-32.

22- Azpiazu D, Gonzalo S, González-Parra E, Egidio J, Villabellista R. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia*, 2018;38(3):250-257.

23- Van Raalte DH, Beishuizen C, Stradmeijer MD, Houtenbos I, ten Kate RW. Malignant cutaneous lesions. *BMJ Case Rep.* 2015;28 July, 1-2.

24- Fierer J, Burton DW, Haghighi P, Deftos LJ. Hypercalcemia in disseminated coccidioidomycosis: expression

of parathyroid hormone-related peptide is characteristic of granulomatous inflammation *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7):61-66.

25- Donovan PJ, Achong N, Griffin K, Galligan J, Pretorius CJ, McLeod DS. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2024-9.

26- Fuss M, Pepersack T, Gillet C, Karmali R, Corvilain J. Rheumatol Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol.* 1992;11(1):28-36.

27- Soofi A, Malik, Khan J, Muzaffar S. Severe hypercalcemia in tuberculosis. *J Pak Med Assoc.* 2004;54(4):213-5.

28- Al-Ali H, Yabis AA, Issa E, Salem Z, Tawil A, Khoury N, Fuleihan Gel-H. Hypercalcemia in Langerhans cell granulomatosis with elevated 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol) level. *Bone* 2002;30(1):331-4.

29- Allen E, Bhimji SS. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017;Jun-.2017.

30- Rastawicki W, Paradowska-Stankiewicz I, Stefanoff P, Zasada AA. Reliability of the cut-off value in the routine serodiagnosis of pertussis performed by the commercial ELISA assays. *Med Dosw Mikrobiol* 2011;63:73-80.

31- Sharma MK, Jain S. Leadership Management: Principles, Models and Theories, Global Journal of Management and Business studies. Research India Publications, India. 2013;pp. 309-318.

32- Baran D'I, Aronin N. Disorders of mineral metabolism. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins:2008;1287-93.

33- Hajmomenian H. Hypercalcemia Associated with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Proceedings of UCLA Healthcare,* 2016;20:1-2.

34- Sharma OP. Hypercalcaemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6(5):442-447.

35- Brooks W. Calcium Phosphorus Balance in Dogs and Cats <https://veterinarypartner.vin.com/default.aspx?pid.> 2007.